

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ (критерії діагнозу та лікування)

В.М. Савченко, Є.Я. Ніколенко, О.В. Сокруто, К.В. Вовк

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Під гепаторенальним синдромом (ГРС) розуміють функціональну олігуричну прогресуючу, але зворотно патологію нирок, що виникає при важких захворюваннях печінки з печінковою недостатністю, коли виключені інші чинники, що сприяють ураженню нирок. Основні патофізіологічні механізми розвитку ГРС – це зворотна ниркова вазоконстрикція та м'яка системна вазодилатація. В залежності від важкості клінічних проявів та прогнозу виділяють дві форми (типи) ГРС. I тип ГРС - гострий, швидко прогресуючий. II тип ГРС характеризується поступовим, на протязі декількох місяців, зниження функції нирок, що визначається підвищеним рівнем сирового точного креатиніну від 1,5 до 2,5 мг/дл. Консервативне лікування складається у введенні масивних доз альбуміну та вазоконстрикторів (терліпресину). Суттєве збільшення тривалості життя у хворих на ГРС забезпечує тільки трансплантація печінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепаторенальний синдром, печінкова недостатність, трансплантація печінки

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА (критерии диагноза и лечения)

В.Н. Савченко, Е.Я. Николенко, О.В. Сокруто, К.В. Вовк

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Под гепаторенальным синдромом (ГРС) понимают функциональную олигурическую прогрессирующую, но обратимую патологию почек, которая возникает при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда отсутствуют другие причины, вызывающие поражения почек. Основные патофизиологические механизмы развития ГРС – это обратимая почечная вазоконстрикция и мягкая системная вазодилатация. В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют две формы (типа) ГРС. I тип ГРС – острый, быстро прогрессирующий. II тип ГРС характеризуется постепенным, на протяжении нескольких месяцев, снижением функции почек, проявляющимся повышением уровня креатинина в крови от 1,5 до 2,5 мг/дл. Консервативное лечение заключается в введении массивных доз альбумина и вазоконстрикторов (терлипрессина). Существенное увеличение продолжительности жизни у больных с ГРС обеспечивает только трансплантация печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепаторенальный синдром, печеночная недостаточность, трансплантация печени

HEPATORENAL SYNDROME IN PRACTICE OF FAMILY MEDICINE DOCTOR (the criteria of diagnostics and treatment)

V. N. Savchenko, Y. J. Nikolenko, O. V. Sokruto, K. V. Vovk

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The term «hepatorenal syndrome» (HRS) means a functional kidney pathology which manifests by oliguria, is potentially reversible and is developing in the condition of severe disease of liver, accompanied by liver failure and when there is no other reason for affection of kidneys. The main pathophysiologic mechanisms of HRS developing are: reversible kidney vasoconstriction and soft systemic vasodilation. Depending on the severity of the clinical manifestation and the prognosis of the disease there are two types of the HRS. The 1st type of HRS is an acute and rapidly developing; the 2nd type of HRS is characterized by gradual (during several months) decreasing of kidneys' function and increasing of blood creatinine level from 1,5 to 2,5 mg/dL. Conservative treatment includes entering of massive doses of albumin and vasoconstrictors (e.g. terlipressin). But only a liver transplantation can help to attain a considerable extension of life of patients with HRS.

KEY WORDS: hepatorenal syndrome, liver failure, liver transplantation

Наявність поєднаної патології печінки та нирок вперше описав в 1863 році А.Флінт (New York), який спостерігав важких хворих на цироз печінки (ЦП) з асцитом та олігурією, при цьому на автопсії нирки були інтак-

тні. Пізніше Р. Клаймонт та співавтори та Ф. Стайнталь (1911) вперше доповіли про ураження нирок з летальним результатом, яким закінчилося оперативне втручання на жовчних шляхах з приводу механічної жовтяниці.

Як «синдром печінка-нирки» ця патологія була описана F.G. Helwing та співавторами в 1932 році [1, 2].

Вперше термін «гепаторенальний синдром» (ГРС) був запропонований Р. Merklen в 1916 році, а прийнятий в 1939 році за пропозицією Wh. Nunnenbruch як «поєднане захворювання печінки з обмеженням функції нирок при незначній або повній відсутності морфологічних змін в них» [3]. При цьому захворювання печінки може бути результатом гепатоцелюлярного ураження будь-якої етіології.

Під ГРС розуміють функціональну олігуричну прогресуючу, але зворотню патологію нирок, що виникає при важких захворюваннях печінки з печінковою недостатністю,

коли виключені інші чинники, що сприяють ураженню нирок [4].

Функціональний характер ниркової недостатності хворих з асцитом на тлі ЦП підтверджений повним відновленням функції нирок після трансплантації печінки.

Гепаторенальний синдром розвивається при багатьох хворобах печінки (табл.1). Так, за даними [5, 6, 7], у майже 10% госпіталізованих з приводу асциту спостерігається ГРС. При дослідженні 234 хворих на ЦП з асцитом без азотемії функціональна ниркова недостатність розвинулась у 18% хворих на першому році та у 39% - в наступні 5 років. Приблизно у 30% хворих на ЦП при спонтанному бактеріальному перитоніті також виникає ГРС [8, 9].

Таблиця 1

Хвороби печінки, при яких часто розвивається ГРС

№ п/п	Патологічна форма
1.	Цироз печінки, особливо алкогольний, при наявності: <ul style="list-style-type: none"> - асциту та діуретичної терапії; - печінкової енцефалопатії; - стравохідно-шлунково-кишкової кровотечі
2.	Фульмінантна печінкова недостатність
3.	Гострі вірусні гепатити
4.	Гепатоцелюлярна карцинома
5.	Гемігепатектомія
6.	Гостра жирова печінка вагітних
7.	Метастатичне ураження печінки

ПАТОГЕНЕЗ

Часте співіснування ГРС, асциту та/або печінкової енцефалопатії припускає, що розвиток цих трьох синдромів обумовлений однаковими патогенетичними механізмами.

Основні патофізіологічні механізми розвитку ГРС – це зворотна ниркова вазоконстрикція та м'яка системна вазодилатація. Причини ниркової вазоконстрикції повністю невідомі, однак обговорюється питання щодо підвищення активності вазоконстрикторних та зниження дії вазодилатуючих чинників, які впливають на ниркову гемодинаміку [10].

Реалізація цих патогенетичних механізмів здійснюється через:

- 1) зміни гемодинаміки, які сприяють підвищенню ниркового перфузійного тиску;
- 2) активацію функції симпатичної нервової системи;
- 3) підвищення синтезу гуморальних та ниркових вазоактивних медіаторів.

Високий венозний тиск в порталній системі, розширення вісцеральних та периферійних судин з відкриттям артеріовенозних шунтів, гіпоальбуміємія сприяють зменшенню наповнення центрального артеріального русла. Серцевий викид не змінюється або навіть підвищується, однак, ефективний

нирковий кровоплин зменшується через його перерозподіл. Спостерігається виражене звуження міждолькових та дугових артерій коркового шару нирок. При цьому мозкова речовина нирок має нормальне кровопостачання, що дозволяє нефронам функціонувати адекватно. Недостатність кори нирок супроводжується шунтуванням з відкриттям внутрішньо печінкових артеріовенозних анастомозів [11].

В розвитку системної вазодилатації та зменшенні ефективного об'єму циркулюючої крові (ОЦК) при хворобах печінки беруть участь багато вазоактивних медіаторів, в тому числі оксид азоту, простагландини, глюкагон, ендотоксини, прозапальні цитокіни, субстанція Р [12].

Недостатнє наповнення центрального судинного русла та зменшення ефективного об'єму плазми крові викликає вторинні реакції симпатичної нервової системи, що приводить до підвищення рівня норадреналіну в плазмі крові та активації системних та ниркових нейрогуморальних механізмів. Спостерігається значна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищення рівня антидіуретичного гормону, простагландину E₂, ендотеліну-1, тромбоксану A₂, лейкотрієну D₄ та ін. [13].

Ендотелін-1, тромбоксан A₂, лейкотрієн D₄, аргінін та вазопресин стимулюють ско-

рочення мезангіальних клітин. Результатом цього є зменшення швидкості клуб очкової фільтрації. Активація системних та ниркових механізмів дозволяє нормалізувати тиск артеріального русла та індукує ниркову вазоконстрикцію.

Основне значення в розвитку ГРС має зниження ниркового (клубочкового) кровоплину внаслідок вазоконстрикції судин нирок при вазодилатації судин органів черевної порожнини. Нирки являються важливим органом регуляції гемодинаміки. Доля системного кровоплину, що приходить на нирки, складає майже 25%. Ауторегуляція кровоплину в корковій речовині нирок успішно здійснюється при збереженні перфузійного артеріального тиску (АТ) не нижче 70-75 мм рт.ст. Навіть при неможливості удержати необхідний об'єм кровоплину в нирках продовжують працювати регуляторні механізми, які направлені на вазоконстрикцію [14, 15].

Системна вазодилатація при ураженні печінки являється давно встановленим фактом. Судинний тонус знижується внаслідок підвищення рівня вазодилаторів (NO, простагландин, глюкагон) та зниження активації K⁺-каналів. Глюкагон, рівень якого підвищений при ЦП, зменшує чутливість мезентеріальних артеріол до катехоламінів та ангіотензину-ІІ, що викликає вазодилатацію. Спостерігається зниження системного АТ, що являється несприятливим прогностичним фактором. Компенсаторно збільшується серцевий викид.

У відповідь на системну вазодилатацію в нирках виникає викид вазоконстрикторів, які повинні мати системний та органний ефект. На ранніх стадіях захворювання нирки забезпечують адекватну органну регуляцію гемодинаміки за рахунок виробки власних вазодилаторів. При наявності важких ускладнень цирозу (наприклад, при спонтанному бактеріальному перитоніті, вираженій печінковій недостатності) розвивається стійка вазоконстрикція нирок, так як включається механізм порочного круга, коли дефіцит кровопостачання викликає ще більший викид вазоконстрикторів. В таких випадках вазоконстрикція становиться незворотною. Через місцеву виробку великої кількості вазодилаторів в мезентеріальних судинах їх вазоконстрикція не настає [16].

Гіпотензія через барорецептори приводить до активації РААС. РААС активірована у більшості хворих на ЦП, а при розвитку ГРС активність цього механізму значно збільшується. Ангіотензин-ІІ викликає спазм еферентних артеріол клубочків. Тому навіть якщо нирковий кровоплин знижується, клубочкова фільтрація (КФ) зберігається. В ре-

зультаті такого механізму використання інгібіторів ангіотензиперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністів ангіотензинових рецепторів та b-блокаторів у хворих на ЦП може викликати виражену артеріальну гіпотензію та знизити КФ [17].

Наступним за значимістю вазоконстрикторним механізмом являється неосмолярно обумовлений підйом рівня антидіуретичного гормону, або вазопресину. Наявність гіпонатріємії має вплив також через осмолярно-залежний механізм активації. Вазопресин викликає вазоконстрикцію через V1-рецептори судин, а збільшення каналцевої реабсорбції води – через V2-рецептори. Вазопресин в більшій мірі викликає мезентеріальний вазоспазм, ніж нирковий.

Ниркові простагландини мають захисну регуляторну роль для нирок в самих різних ситуаціях: при дегідратації, зниженні фракції викиду з розвитком недостатності кровообігу, шоку та печінковій недостатності, коли в плазмі крові підвищується рівень реніну, ангіотензину, норадреналіну та/або вазопресину. При ЦП екскреція з сечею простагландину E2 та метаболітів простагландину (6-охо-PGF1a) зазвичай збільшена, тобто синтез простагландинів збільшується. Механізм підвищення синтезу простагландинів при ЦП невідомий, але являється вторинним в результаті збільшення синтезу вазоконстрикторів.

Призначення інгібіторів циклооксигенази (нестероїдних протизапальних засобів – НПЗЗ) пацієнтам, що страждають ЦП з асцитом, приводить до пригнічення синтезу простагландинів, зменшенню плазматичного ниркового кровоплину і розвитку ниркової недостатності, яка зникає після відміни препарату. При розвитку ГРС синтез простагландинів в печінці зменшується та екскреція з сечею простагландину E2 та 6-охо-PGF1a відповідно також зменшується. Можливо й збільшення виробки простагландину [18].

Симпатична нервова система активується через барорецептори. Виникає вазоконстрикція та затримка натрію, що являється наступним важливим механізмом розвитку ГРС. Вазоконстрикція аферентних артеріол викликає зниження плинності плазми, КФ та збільшення реабсорбції в каналцях натрію та води. Велике значення в розвитку ГРС має зменшення об'єму (констрикція) мезангіальних клітин, яке супроводжується зниженням КФ.

Ендотелін-1 являється сильним нирковим вазоконстриктором та агоністом зменшення об'єму мезангіальних клітин. Причина підвищення ендотеліну при ГРС невідома. Можливо є зв'язок з оксидативним стресом та

гіпоксією, які мають місце.

Лейкотрієни C4 та D4, які виробляються лейкоцитами, також являються сильними вазоконстрикторами та приводять до зменшення об'єму мезангіальних клітин. При ГРС синтез лейкотрієнів C4 та D4 зростає.

В результаті ішемії нирок виробляється тромбоксан A2, який також є вазоконстриктором та сприяє зменшенню об'єму мезангіальних клітин, однак блокування синтезу тромбоксану A2 не приводить до покращення функції нирок.

Незважаючи на затримку натрію, що виникає при ГРС, концентрація натрію в плазмі крові знижена через затримку води. На ранніх стадіях ГРС компенсація кортикального кровоплину підтримується за рахунок продукції ренальних вазодилататорів – простагландинів [19].

Порушення функції нирок спостерігається більше ніж у 50% хворих, які померли від ЦП.

Предикторами розвитку ГРС являються:

- напружений асцит;
- швидкий рецидив асциту після парацентезу;
- інтенсивна діуретична терапія;
- зниження вмісту натрію в сечі при її малому об'ємі;
- підвищення рівня сироваточного креатиніну, азоту та сечовини при осмолярності крові нижче, чим сечі;
- прогресуюче зниження КФ;
- гіпонатріємія;
- спонтанний бактеріальний перитоніт;
- високий рівень реніну плазми крові;
- відсутність гепатомегалії [20].

Зазвичай відмічається систолічна артеріальна гіпотензія (<80 мм рт.ст.). Спровокувати розвиток ГРС у хворого на ЦП може інфекція (біля у половини хворих), видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі без адекватного введення альбуміну. Загроза розвитку ГРС значима, якщо рівень сироваточного білірубіна складає більше 68 мкмоль/л, а сироваточного креатиніну – більше 88 мкмоль/л [20, 21]. Швидке прогресування печінкової недостатності, що виникає внаслідок гострої шлунково-кишкової кровотечі та парацентезу, частіше за все сприяє розвитку ГРС.

ДІАГНОСТИКА

Найчастіше чинниками ризику ГРС являються:

- 1) підвищення рівня реніну в плазмі;
- 2) зниження концентрації натрію в плазмі;
- 3) зменшення розмірів печінки;
- 4) асцит;

- 5) низький нутритивний статус хворого;
- 6) варикозне розширення вен стравоходу.

Перші три чинники є незалежними, значення останніх – менш значиме.

Міжнародне товариство з вивчення асцити (International Ascites Club) виділило великі та малі критерії щодо встановлення діагнозу ГРС (1996) [22].

До **великих критеріїв** відносяться (за V.Arroyo та співавт., 1996, модифікація L.Dagher, K.Moore, 2001):

- 1) наявність хронічного захворювання печінки з печінковою недостатністю та портальною гіпертензією або фульмінантною печінковою недостатністю;
- 2) низька КФ нирок (підвищення рівню сироваткового креатиніну більше 1,5 мг/д або зниження кліренсу креатиніну менше 40 мл/дл);
- 3) відсутність шоку, інфекції, гіповолемії та даних щодо використання нефротоксичних ліків;
- 4) недостатнє покращення функції нирок після введення 1,5 л ізотонічного розчину;
- 5) відсутність протеїнурії, паренхіматозних та обструктивних захворювань нирок.

До **малих критеріїв** відносяться:

- 1) зниження добового діурезу менше 500 мл/доб;
- 2) концентрація натрію в сечі менше 10 мекв/л;
- 3) концентрація натрію в сироватці крові менше 130 мекв/л;
- 4) осмолярність сечі більше за осмолярності сироватки крові (коефіцієнт більше 1,3);
- 5) відсутність гематурії (мікроскопія сечі - кількість еритроцитів менше 50 в полі зору).

Для визначення діагнозу ГРС необхідна наявність всіх великих критеріїв.

Малі критерії необов'язкові, але вони допомагають встановленню діагнозу.

Можливо ураження нирок через нефротоксичну дію речовини, що привела до гострої печінкової недостатності (ацетомінофен, блідна поганка) або внаслідок дії препаратів, які використовують під час стаціонарного лікування (антибіотики, рентгеноконтрастні препарати). Ниркова недостатність у хворих на ЦП може мати місце як причина не ГРС (табл. 2), а попереднє захворювання нирок (гломерулонефрит, піелонефрит та ін.) [9]. Існують дані, що ниркова недостатність у хворих на ЦП пов'язана з ГРС тільки в 8% випадків [23].

**Вторинні ураження нирок,
які розвиваються при хворобах гепатобіліарної системи**

№ п/п	Нозологічна форма
Клубочкові захворювання нирок	
1.	Порушення функції нирок при гострих вірусних гепатитах
2.	Імунокомплексний нефрит при гострих вірусних гепатитах
3.	Гломерулосклероз при цирозах: - мезангіальна форма - IgA-нефропатія - Мембранозно-проліферативна форм
Канальцеві захворювання нирок	
1.	Нирковий канальцевий ацидоз: - дистальна форма (тип I) - дистальна та проксимальна форма (тип II)
2.	Гострий канальцевий некроз (гостра ниркова недостатність)
3.	Біліарний нефроз

В більшості випадків гостра ниркова недостатність (ГНН) без попередньої патології печінки виникає при гострому вірусному гепатиті (ГВГ). В свою чергу ниркова недостатність може бути наслідком захворювань нирок, які пов'язані з вірусним гепатитом. Вірусний гепатит В викликає розвиток мембранозного та мембранопроліферативного гломерулонефриту, IgA-нефропатії, фокального сегментарного гломерулосклерозу, есенціальної змішаної криоглобулінемії. Вірусний гепатит С може супроводжуватися мембранопроліферативним, мембранозним та фібрилярним гломерулонефритом, криоглобулінемією, IgA-нефропатією, тубулоінтерстиціальним нефритом. Встановлено, що алкогольна хвороба печінки іноді супроводжується IgA-нефропатією. Механічна жовтяниця може супроводжуватися преренальною ГНН та канальцевим некрозом в результаті гіповолемії, зниженого серцевого викиду, сепсису, токсичного впливу жовчних кислот. Первинний склерозуючий холангіт асоціюється з мембранозним та мембранопроліферативним гломерулонефритом, васкулітом з антинейтрофільними антитілами, тубулоінтерстиціальним нефритом. Хвороба Вільсона-Коновалова супроводжується вторинним канальцевим ацидозом (тип I). Ураження печінки в результаті дефіциту α_1 -антитрипсина може супроводжуватися мембранопроліферативним гломерулонефритом.

Деякі захворювання перебігають з одночасним ураженням печінки та нирок: саркоїдоз, амілоїдоз, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, неалкогольний стеатогепатит при цукровому діабеті з діабетичною нефропатією, полікістоз печінки, шок, сепсис та недостатність кровообігу. альної діагностики [25].

Окрім клініко-лабораторних особливостей, що характерні для кожної нозологічної форми, спостерігаються більш-менш виражені зміни сечового осадку та порушення

Можливий розвиток інтерстиціального нефриту внаслідок використання лікарських препаратів. Ураження нирок спостерігається у хворих на патологію печінки після прийому ряду препаратів, зокрема аміноглікозидів. Поєднаний прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (або блокаторів ангіотензинових рецепторів) та НПЗЗ викликає падіння АТ, зниження КФ та розвиток преренальної гемодинамічної ниркової недостатності [24].

Дегідратація та зменшення ОЦК, які можуть розвинутиися при кровотечі, терапії діуретиками, парацентезі, перерозподілі крові, проносах, також можуть призвести до преренальної азотемії. У зв'язку зі зниженням синтезу сечовини в печінці при оцінці азотовидільної функції нирок слід орієнтуватися на рівень креатиніну. В той же час необхідно пам'ятати, що ГРС фактично і є преренальною нирковою патологією. Тому якщо при введенні 1,5 л ізотонічного розчину відновлюється внутрішньо судинний ОЦК та покращуються функція нирок, діагноз ГРС може викликати сумнів.

При виключенні первинних захворювань нирок (гломерулопатії, інтерстиціальні та судинні ураження), як і гострого тубулонефрозу, який розвивається в результаті сепсису, гіпоксії, шоку або впливу різних нефротоксинів, окрім клінічних особливостей виявляють зміни сечового осадка. Такий діагноз може бути підтверджений при біопсії нирок.

Захворювання печінки та жовчних шляхів з наявністю або без жовтяниці можуть супроводжуватися вторинним ураженням нирок. Вторинні захворювання нирок можуть розрізнятися за важкістю та за прогнозом і викликати певні складності щодо диференціальної структури нирок при гістологічному дослідженні, які не є характерними для ГРС.

Після виключення первинних та вторинних захворювань нирок, а також псевдогепаторенального синдрому (ПГРС) при захво-

рюваннях печінки з нирковими синдромами найбільш вірогідним стає діагноз ГРС.

Таким чином, діагноз ГРС потребує виключення преренальної, реальної та постренальної ниркової недостатності та так званого (ПГРС) (табл. 3).

В повсякденній клінічній практиці для визначення функціональної ниркової недостатності орієнтуються на показники добового діурезу та кліренсу креатиніну.

«Золотим стандартом» щодо оцінки швидкості КФ (ШКФ) вважається кліренс інуліну. L. Caregato та співав. Порівнювали КФ нирок за кліренсом інуліну та креатиніну у 56 хворих: за кліренсом інуліну ШКФ у 29 хворих склала 106 ± 34 мл/хв., у 27 - 56 ± 19 мл/хв. При цьому в 1-й групі показники ШКФ за кліренсом креатиніну відповідали кліренсу інуліну, в той час як в 2-й групі вони були перевищені. Ці дані, можливо, обумовлені канальцевою секрецією креатиніну. Тому автори прийшли до висновку, що результати оцінки функціональної здатності нирок за кліренсом креатиніну у хворих на ЦП слід інтерпретувати обережно [26].

Серед методів, які дозволяють прогнозувати розвиток ГРС у хворих на ЦП, розглядається дуплексне доплерівське ультразвукове дослідження (УЗД) [27]. При цьому визначається показник опору артеріального русла нирок. При дослідженні 180 хворих на ЦП без азотемії виявилось, що у 76 ($42,2 \pm 3,7\%$) цей показник був значно перевищений, у 104 ($53,8 \pm 3,7\%$) відповідав нормі. У пацієнтів 1-ї групи дисфункція нирок (підвищення рівня креатиніну в сироватці більше $1,5$ мг/дл) розвилася в 55% випадків, ГРС – в 26%. В 2-й групі при нормальному показнику опору артеріального русла нирок дисфункція розвилася в 6% випадків, а ГРС – в 1%. Результати були високовірогідні ($p < 0,00005$) [6, 19].

Таким чином, визначення опору артеріального русла нирок за даними дуплексного доплерівського УЗД можна вважати високо вірогідним методом діагностики ГРС та використовувати його як ранній діагностичний маркер ГРС у хворих на ЦП з асцитом та нормальним рівнем креатиніну сироватки крові.

Таблиця 3

Диференційна діагностика ГРС та інших причин ниркової недостатності при захворюваннях печінки

Показник	ГРС	Преренальна ГНН	Гострий канальцевий некроз	Первинна хронічна патологія нирок
Натрій сечі	<10	<10 ммоль/л	>20 ммоль/л	>30 ммоль/л
Креатинін плазма/сеча	>30	>20	<15	<20
Протеїнурія	<500 мг/день	—	<500 мг/день	>500 мг/день
Сечовий осадок	Без патології або невелика кількість білка, еритроцитів, лейкоцитів та гіалінових циліндрів	Нормальний або немає сечі	Канальцевий епітелій, клітини з пігментом, зернисті циліндри, можливо незначне збільшення еритроцитів та лейкоцитів	Збільшення кількості лейкоцитів, еритроцитів
Причини та провокуючі фактори	Захворювання печінки, рефрактерний асцит, шлунково-кишкова кровотеча, спонтанний бактеріальний перитоніт	Зменшення ефективного ОЦК	Зниження ефективного ОЦК, нефротоксичні речовини, сепсис	Залежить від варіанту захворювання
Ефект збільшення ОЦК	Немає ефекту	Покращення	Слід підтримувати нормоволемію	Слід підтримувати нормоволемію

КЛАСИФІКАЦІЯ

В залежності від важкості клінічних проявів та прогнозу виділяють дві форми (типи) ГРС.

І тип ГРС – гострий, швидко прогресуючий. Його діагностика ґрунтується на 2-кратному збільшенні начального рівня креатиніну сироватки крові більше $2,5$ мг/дл або зниженні більше ніж 50% кліренсу креатиніну до рівня менше 20 мл/хв. на протязі 2 ти-

жнів. ГРС І типу часто зустрічається при ЦП алкогольної етіології з гострим алкогольним гепатитом, фульмінантною печінковою недостатністю, а також при некомпенсованому ЦП іншої етіології [4, 11]. В половині випадків ГРС І типу розвивається спонтанно, в 15-30% 0- при спонтанному бактеріальному перитоніті, в 10-15% – після значного парацетезу. Прогноз досить серйозний – летальність складає 80% протягом 2 тижнів.

ІІ тип ГРС характеризується поступовим,

на протязі декількох місяців, зниження функції нирок, що визначається підвищенням рівнем сироватки точного креатиніну від 1,5 до 2,5 мг/дл. Основним клінічним синдромом при ГРС II типу є рефрактерний асцит. Прогноз при цьому типі ГРС трохи кращий, ніж при I типі, але гірший ніж в загальній популяції хворих на ЦП з асцитом [15].

ЛІКУВАННЯ

Рекомендації високого рівня доказовості щодо терапії ГРС відсутні. Є тільки одиничні, в більшості не рандомізовані дослідження щодо ефективності лікування ГРС. Терапевтичні можливості лікування ГРС обмежені в зв'язку з порушенням функції двох життєво важливих органів – печінки та нирок. Ідеальна мішень лікування – покращення функції печінки, оскільки значне відновлення функції ураженої печінки завжди приводить до зворотного розвитку ГРС. Складність патогенезу ГРС, появи якого варіюють в кожному конкретному випадку, пояснюють розбіжності в ефективності заходів, що використовуються.

Спроби лікування за допомогою «занурення з головою у вводу» вважаються ефективним і відносно неризикованим засобом та оцінюються як той, що підходить для хворих з важким перебігом захворювання. За допомогою цього простого засобу підвищується центральний об'єм крові (перехід екстрацелюлярної рідини до судин), що супроводжується підсиленням виділення води та натрійурезу, хоч у ряді випадків адекватної відповіді й не спостерігається [3, 7].

Для компенсації субклінічної гіповолемії необхідно заповнити ОЦК, задля чого використовується ізотонічний розчин (1,5 л) або альбумін. Але проводити це слід вкрай обережно через можливість виникнення переважання рідиною і розвитку кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу. Якщо рівень систолічного АТ складає менше 75 мм рт.ст., то слід використати вазопресори з метою підвищення його до 90 мм рт.ст. і підвищення виділення сечі [12, 24].

Надійних методів лікування ниркової недостатності при гострій печінковій недостатності немає [11, 12]. Ключове значення має нормалізація гемодинаміки. Задача лікування – розширити ниркові та зв'язати системні судини. Для цього використовують який-небудь препарат з групи вазоконстрикторів: терліпресин, допамін, норадреналін, мідодрин та октреотид. При виникненні ГРС представляється виправданою наступна послідовність лікувальних заходів, яка рекомендована американськими авторами [10]:

- припинення введення сечогінних;

- внутрішньовенне введення альбуміну та кристалоїдних розчинів 1-1,5 л;
- парацетез;
- при відсутності діурезу 12 год. – допамін в ниркових дозах (2-4 мкг/кг/хв.);
- при необхідності – діаліз.

Цей комплекс лікувальних заходів використовувався при підготовці хворих на ГРС, частіше при гострій печінковій недостатності без вихідного ураження печінки, до ортотопічної пересадки органа.

Також використовуються препарати, які поліпшують ниркову гемодинаміку через зниження системної вазодилатації та підвищення ШКФ. Якщо при використанні 100 мг дофаміну на протязі доби немає збільшення діурезу, то його введення необхідно припинити [19].

Використання орніпресину (вазопресин) в дозі 25 ОД за 12 год. Сприяло зниженню рівнів реніну та ангіотензину в сироватці крові, що супроводжувалося посиленням ШКФ та натрійурезу. Пролонгована терапія хворих на ГРС орніпресином та альбуміном на протязі 15 днів супроводжувалась зниженням активності реніну та альдостерону, підвищенням рівнів АТ, передвердно-натрійуретичного пептиду та ШКФ. Однак, у декількох хворих в процесі лікування спостерігались ускладнення у вигляді ішемічного коїту, шлуночкової екстрасистолії, інфаркту язика та бактеріємії [16].

Першочергове значення в фармакотерапії ГРС має введення альбуміну та вазоконстрикторів (терліпресину).

Терліпресин являється синтетичним аналогом вазопресину. Препарат утворює активні метаболіти та виявляє судиннозвужуючий ефект. Протипоказаний при епілепсії, ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, аритмії, бронхіальній астмі, ранніх термінах вагітності та токсикозі вагітних. Використання терліпресину в дозі 2 мг/доб на протязі 2 днів при лікуванні 9 хворих на ГРС I типу сприяло значному підвищенню АТ, ШКФ та посиленню діурезу. Також пролонгована терапія 9 хворих терліпресином та альбуміном на протязі 2 тижнів супроводжувалось суттєвим зменшенням клінічних проявів у 7 пацієнтів [22].

В теперішній час рекомендується в перший день лікування ввести альбумін в дозі 1 г/кг, потім – 20-50 мг в день [Cardenas].

В останні роки отримані гарні результати при поєднаному використанні альбуміну та терліпресину (Glypressin, 0,5-2 мг внутрішньовенно за 4-6 год. 2 рази на добу на протязі 2 тижнів) [2, 14, 15]. Терліпресин призначають з дози 0,5 мг кожні 4 год. При відсутності ефекту, тобто. зниження рівня креати-

ніну, збільшення дози проводять східчасто: через 2-3 дні до 1 мг/4 годч. Потім при необхідності через 2-3 дні дозу терліпресину підвищують до 2 мг/4 год [8]. Вірогідність виживання зростає при добовій дозі терліпресину більше 3 мг. Зазвичай введення терліпресину продовжують при сироваточному креатиніні вище 1,5 мг/100 мл (0,125 ммоль/л), але тільки у тих пацієнтів, у яких відмічається позитивна динаміка на тлі лікування, термін введення препарату не більше 15 днів [11]. Введення вазоконстриктора терліпресину зменшує вихідну вазодилатацію артеріол мезентеріальної системи, в результаті цього покращується ниркова перфузія артеріальної крові та КФ. Побічні ефекти (головний біль, блідість, утруднене дихання, підвищення АТ, ішемія міокарда, посилення перистальтики кишечника, скорочення матки) зазвичай спостерігається при дозі більше 2 мг/4 год. При звичайному дозуванні побічні ішемічні реакції після введення терліпресину спостерігається менше ніж в 5% випадків [24].

Є дані про успішне лікування хворих на ГРС типом 1 внутрішньовенним введенням норадреналіну (0,5-3 мг/год, титрування до підйому середнього АТ на 10 мм рт.ст., введення безперервне) в комбінації з альбуміном та фуросемідом в різних дозах, що забезпечують підтримку центрального венозного тиску на рівні 4-10 мм рт.ст. та діурезу 100 мл/год [11]. Тривалість лікування – 15 днів. Слід враховувати можливість "ішемічної" побічної дії норадреналіну. Вазоконстриктори треба вводити з обережністю хворим на ІХС, важким атеросклерозом мозкових та периферійних артерій.

Використання системи MAPC (Молекулярна Адсорбуюча Рециркулююча Система, MARS) - екстракорпорального альбумінового діалізу молекулярною абсорбентною рециркулюючою системою – при ГРС типа 1 дало досить підбадьорюючі результати (рис. 1). При рандомізованому контролюючому дослідженні порівнювалась ефективність стандартної терапії з гемо фільтрацією (1-а група) та використанням системи MAPC (2-а група) при лікуванні хворих на ГРС I типу. В 2-й групі летальність на 7-й день лікування склала 62,5%, на 30-й – 75%. При цьому в 1-й групі летальність була 100% ($p < 0,01$) [5,13].

Хворим без трансплантації печінки позитивний ефект, який складається у подовженні тривалості життя, дає транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS). Лікування 14 хворих на ГРС I типу та 17 хворих на ГРС II типу супрово-

джувалось підвищенням кліренсу креатиніну з 18 до 42 мл/хв. та підсиленням виділення натрію з 16 до 78 ммоль/доб. Загальна виживаність склала через 3 місяці 81%, через 6 місяців – 71%, через 12 місяців – 48%, через 18 місяців – 35%. Результати регресійного аналізу показали, що рівень білірубіну сироватки ($p < 0,001$) та тип ГРС ($p < 0,05$) явились незалежними чинниками, які визначають виживаність після TIPS. Таким чином, проведення TIPS сприяє поліпшенню функції нирок, клінічного стану хворих на ГРС та може розглядатися як етап підготовки щодо наступної трансплантації печінки [21].

Єдиним ефективним методом лікування ГРС являється ортотопічна трансплантація печінки, проведення якої сприяє повному відновленню функції нирок.

Т.А. Гонва та співав. Було проведено ретроспективний аналіз 300 хворих на ГРС та без нього після ортотопічної трансплантації печінки. У хворих на ГРС було відмічено підвищення КФ з 19,9 до 32,5 мл/хв. через 6 тинів, до 49,5 мл/хв. – через 1 рік, до 37,9 мл/хв. – через 2 роки. Виживаність через 1-2 роки склала 76,6%. В групі хворих без ГРС встановлена тенденція до зниження КФ з 97,1 до 56,6 мл/хв. через 6 тижнів, до 62,6 мл/хв. – через 1 рік, до 58,3 мл/хв. – через 2 роки. Виживаність через 1 рік склала 87,2%, через 2 роки – 82,1%. Рання післяопераційна летальність (на потязі 90 днів) в обох групах була однаковою. Тривалість перебування в стаціонарі хворих з ГРС склала 42 дні, в групі без ГРС – 27 діб. Дані результати показують, що хворим з ГРС може бути успішно пересаджена печінка, незважаючи на тривале перебування в стаціонарі та пролонговане відновлення ураженої функції нирок.

ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика ГРС передбачає попередження інфекції у хворих на ЦП. Після кровотечі з варикозних вен інфекційні ускладнення (частіше пневмонія) з'являються у половини хворих, тому їм слід назначати антибіотики профілактично. Крім того, слід враховувати, що нерідко ГРС розвивається при спонтанному бактеріальному перитоніті, що потребує його своєчасного лікування.

Ще один провокуючий фактор – видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі. В останньому випадку на кожний літр видаленої рідини слід вводити внутрішньовенно 6-8 г альбуміну.

Небезпекою є надмірне безконтрольне введення діуретиків для лікування асциту. Як правило, така ситуація спостерігається в реанімаційному відділенні, де стереотип дії реаніматолога передбачає парентеральне

введення масивних доз лазиксу, що в даному випадку недопустимо. При лікуванні асциту у хворих на ЦП кращим є пероральний шлях введення, доза складає 100 мг спіронолактону (верошпірон) з 40 мг фуросеміду, доза збільшується із збереженням вказаної пропорції до 400 мг спіронолактону з 160 мг фуросеміду. Якщо діурез під дією сечогінних у хворого, який не має периферичних набряків, збільшується більше ніж на 700-1000 мл, виникає втрата внутрішньосудинної рідини, що може спровокувати ГРС [9]. Після відміни діуретиків ниркова недостатність у хворих на ГРС зменшується.

Слід уникати використання нефротоксичних препаратів: аміноглікозидів, рентгеноконтрастних препаратів та НПЗЗ, бо вони можуть викликати розвиток ниркової недостатності.

В якості профілактики розвитку ГРС при появі інфекційних ускладнень у хворих на печінкову недостатність вивчалось внутрішньовенне введення великих доз альбуміну (1,5 г/кг при діагностиці інфекції та потім протягом 48 год 1 г/кг) разом з введенням антибіотиків. Введення альбуміну дозволило в 3,3 раза зменшити частоту розвитку ГРС [12].

При гострому алкогольному гепатиті продемонстрований позитивний ефект пентоксифіліну.

При II типі РС діуретини (фуросемід з верошпіроном) використовують, якщо вони викликають достатній натрійурез (>30 ммоль/доб). Знижують прийом хлориду на-

трію. При гіпонатріємії зменшують введення рідини. Здійснюють парацентез з введенням альбуміну.

За кордоном хворим широко проводять трансплантацію печінки, перед якою використовують вазоконстриктори та/або транс'югулярне портосистемне шунтування [5].

ПРОГНОЗ

Ефективність консервативного лікування ГРС низка, летальність без використання вазоконстрикторів (терліпресину) близька до 100%. До використання системних вазоконстрикторів середня тривалість життя при ГРС типу I складала 1-1,7 тиж, II типу – 6-12 міс [17]. Тільки 10% хворих на ГРС типом I жили більше 10 тижнів.

Задовільний ефект терапії альбуміном з терліпресином має місце у 60-75% хворих на ГРС типом I при класі важкості А та В за Чайлдом-Пью (табл. 4) на 7-14-й день лікування [12].

Клас ЦП виставляється в залежності від суми балів за всіма параметрами. Сума балів 5-6 відповідає класу А, при сумі 7-9 - клас В, а при загальній сумі в 10-15 виставляється клас С.

Аналогічне лікування при типі 2 зазвичай забезпечує виживаність в більшості випадків. Нерідко при типі 2 лікування комбінують з парацентезом. Самим ефективним методом лікування ГРС типу I є трансплантація печінки: 5-річна виживаність в цьому випадку складає 60% [17].

Таблиця 4

Класифікація за Чайлдом-Пью
Функція гепатоцитів при ЦП оцінюється за Чайлдом-Пью

Параметр	Бали		
	1	2	3
Асцит	Немає	М'який, легко піддається лікуванню	Напружений, погано піддається лікуванню
Енцефалопатія	Немає	Легка (I-II)	Важка (III-IV)
Білірубін, мкмоль/л(мг%)	менше 34 (2,0)	34-51 (2,0-3,0)	більше 51 (3,0)
Альбумін, г	більше 35	28-35	менше 28
ПТВ, (сек) або ПТІ (%)	1-4 (більше 60)	4-6 (40-60)	більше 6 (менше 40)
Харчування	Добре	Середнє	Знижене

ВИСНОВКИ

ГРС припускає несприятливий прогноз у хворих печінковою недостатністю. Основним патофізіологічним механізмом ГРС являється зниження ниркового кровоплину внаслідок вазоконстрикції судин нирок при

вазодилатації судин органів черевної порожнини. Консервативне лікування складається у введенні масивних доз альбуміну та вазоконстрикторів (терліпресину). Суттєве збільшення тривалості життя у хворих на ГРС забезпечує тільки трансплантація печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aleynik MK, Leo MA, Aleynik SI, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine opposes the increase of cytochrome P4502E1 by ethanol and corrects its ironinduced decrease //Alcohol Clin Exp Res 2008. - Jan;23(1):96-100.
2. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome – has it changed with current practice? //

- Aliment Pharmacol Ther 2007. - 20 (Suppl. 3): 44–6.
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // Hepatology 2006 - 23: 164–7.
 4. Arroyo V. Review article: hepatorenal syndrome – how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy // Aliment Pharmacol Ther 2008; 20 (Suppl. 3): 49–54.
 5. Arroyo V, Terra C, Gines P. New treatments of hepatorenal syndrome // Semin Liver Dis 2006;26:254–264.
 6. Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2006; 119: 1637–48.
 7. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome – has it changed with current practice? Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 3): 44–6.
 8. Bataller R, North K, Brenner D. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. Hepatol 2008;37(3):493–503.
 9. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, et al. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. Proc Nutr Soc 2004;63(1):49–63.
 10. Cürdenas A. Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 460–7.
 11. Day C. Alcoholic liver diseases. Ceska a slovenska gastroenterol. Hepatol 2006;60(1):67–70.
 12. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. Gut 2007; 49: 729–37.
 13. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rod_s J. Hepatorenal syndrome. Lancet 2005; 362: 1819–27.
 14. Gines P, Torre A, Terra C, Guevara M. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 3): 57–62.
 15. Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology: Principles and Practice. Springer–Verlag Berlin, Heidelberg 2007;825.
 16. Lebrech D. Review article: future indications for terlipressin therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007; 20 (Suppl. 3): 65–7.
 17. Moreau R, Lebrech D. Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 20 (Suppl. 3): 24–8.
 18. Müller S, Henriksen JH. Review article: pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome – is there scope for prevention? Aliment Pharmacol Ther 2008; 20 (Suppl. 3): 31–41.
 19. Naveau S, Chollet–Martin S, Dharancy P, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. Hepatol 2006;39:1390–97.
 20. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Peritore D, Berloco P, Di Nicuolo A, Iappelli M, Cortesini R. Use of MARS in the Treatment of Acute Liver Failure: Preliminar Monocentric Experience Transplantation Proceedings, 33, 1942-1944 (2008).
 21. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, Milicua JM, Jimenez W, Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 2005;42:439–447.
 22. Sanyal Arun J. Hepatorenal syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2006; 17: S248–52.
 23. Solanki P, Chawla A, Garg R et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. J Gastroenterol Hepatol 2007; 18: 152–6.
 24. Stickl F, Osterreicher C. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. Alcohol and Alcoholism 2006;41(3):209–22.
 25. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. Hepatol 2008;38: 419–25.
 26. Zima T. Metabolism and toxic effects of ethanol. Ceska a slovenska gastroenterol. Hepatol 2006;60(1):61–62.
 27. Yeung E, Yong E, Wong F. Renal dysfunction in cirrhosis: diagnosis, treatment, and prevention.